



Neue Möglichkeiten in der Diagnostik durch die PCR - molekularbiologische Diagnostik -

Ausschluss bzw. Nachweis des Prädispositionsallels HLA-DRB1 („Shared Epitope“) bei Rheumatoider Arthritis (RA)

Hintergrund: Neben dem Vorhandensein von Autoantikörpern und Markerproteinen (z.B. Rheumafaktor, citrulliertes C-Peptid) gewinnt der Nachweis von „Shared epitops“ zunehmend an Bedeutung.

HLA-DR gehört zur Gruppe der MHC-Klasse-II-Proteinkomplexe und spielt als Teil des HLA („Human Leukocyte Antigen“ Komplexes eine Rolle in der immunologischen Erkennung von Fremd- und Autoantigenen. Die übergroße Mehrzahl der Patienten mit einer Rheumatoid Arthritis (>80%) weist mindestens ein HLA-DRB1 Allel auf, welches für die hypervariable Region des Rezeptors kodiert und eine Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen basisch dominierten Peptidmotifen (Gln/Arg-Lys/Arg-Arg-Ala-Ala) vermittelt, die bekanntermaßen in der RA eine pathogenetische Bedeutung haben. Die genetische Suszeptibilität bezüglich der RA wird zu 30-50% durch das HLA-DR Allel bestimmt. Das HLA-DR System umfasst 5 Gene auf Chromosom 6 umfasst >1.000 Allelvarianten (www.ebi.ac.uk/imgt/hla). Für die RA ist eine Assoziation zu bestimmten Risikoallelen, insbesondere HLA-DRB1*04:01, :04, :05, :08, :09, *10:01, *14:02 dokumentiert (OMIM-P-Kode: 180300; OMIM-G Kode: 142857). Im Gegensatz zu diesen „Risikoallelen“ sind die „protektiven“ Allele DRB1*01:03, *04:02,*11 und *13 mit einem geringeren Risiko für die RA assoziiert. Die Frequenz des HLA-DRB1 Allels in der Normalbevölkerung beträgt allerdings ca. 30%, so dass eine Testung z.B. bei positiver Familienanamnese indiziert sein kann, aber ein Nachweis dieser Allele als „Suchtest-Screening“ in der Normalbevölkerung wenig Aussagekraft hat.

Der positive Nachweis der HLA-DRB1 Allele führt nicht zwingend zur Erkrankung, sondern illustriert eine um das 2-3fach erhöhte Suszeptibilität gegenüber der Normalbevölkerung für die RA. Der alleinige Nachweis der „Risikoallele“ ohne klinische Symptomatik hat keine diagnostische Bedeutung.

Indikation:

- Prognose des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit RA
- Therapiewahl/ Optimierung
- Familiäre Häufigkeit bei RA
- Erkennung von Patienten mit einer Antibiotika-resistenten Form der Lyme-Arthritis

Material: EDTA-Blut (2ml)

Methode: Nach einer DNA-Extraktion aus EDTA-Blut, werden die Allele des HLA-DR Locus durch multiple PCR-Amplifikation typisiert. Der Nachweis der jeweiligen Allele erfolgt über die Agarosegelelektrophorese.